

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1934

THESE

88

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Henri AUSSAYE

Né le 26 juillet 1906, à Vichy (Allier)

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DU

TRAITEMENT DE LA MELANCOLIE
PAR L'HEMATOPORPHYRINE

Président de Thèse : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur

PARIS

E. LE FRANÇOIS, EDITEUR

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1934



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
TRAITEMENT DE LA MÉLANCOLIE
PAR L'HÉMATOPORPHYRINE

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1934

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Henri AUSSAYE

Né le 26 juillet 1906, à Vichy (Allier)

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DU

TRAITEMENT DE LA MELANCOLIE

PAR L'HEMATOPORPHYRINE

Président de Thèse : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur

PARIS

E. LE FRANÇOIS, EDITEUR

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1934

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN..... G. ROUSSY.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.....	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	PROUST.
Physiologie.....	BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESCREZ.
Bactériologie.....	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	CHIEVASSU.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie.....	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique.....	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	N. FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	M. VILLARET.
Clinique médicale.....	CARNOT.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	BEZANÇON.
Clinique des maladies des enfants.....	ACHARD.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	MARCEL LABBÉ.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies du système nerveux.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies infectieuses.....	II. CLAUDE.
Clinique chirurgicale.....	GOUGEROT.
Clinique ophtalmologique.....	GUILLAIN.
Clinique urologique.....	LEMIERRE.
Clinique d'accouchements.....	LENNORMANT.
Clinique gynécologique.....	CUNÉO.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	GRÉGOIRE.
Clinique thérapeutique médicale.....	GOSSET.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	TERRIEN.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	MARION.
Clinique propédeutique.....	COUVELAIRE.
Clinique de la tuberculose.....	BRINDEAU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	JEANNIN.
Professeur sans chaire.....	J.-L. FAURE.
	OMBREDANNE.
	RATHERY.
	LEMAITRE.
	Pierre DUVAL.
	SERGENT.
	LÉON BERNARD.
	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE . . Neurologie et psychiâtr.
 AUBERTIN. . . . Pathologie médicale.
 BÉNARD Henri. Pathologie médicale.
 BROCC Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 BUSQUET. Pharmacologie.
 CADENAT. Pathologie chirurgicale.
 CATHALA. Pathologie médicale.
 CHABROL. Pathologie médicale.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 CHEVALLIER. . . Pathologie médicale.
 DOGNON. Physique.
 DONZELOT. . . . Pathologie médicale.
 ECALLE Obstétrique.
 FEY. Urologie.
 GASTINEL. . . . Bactériologie.
 GATELLIER . . . Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART
 d'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 GIROUD. Histologie.
 HALPHEN. Oto-rhino-laryngologie.
 HARVIER Pathologie médicale.
 HAZARD. Pharmacologie.
 HUGUENIN. . . . Anatomie pathologique.
 JOANNON. Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
 LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.
 LEVEUR. Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. . Neuro-psychiâtrie.
 LIAN. Pathologie médicale.
 MONDOR. Pathologie chirurgicale.
 MOREAU. Pathologie médicale.
 MOULONGUET. . Pathologie chirurgicale.
 MOURE. Pathologie chirurgicale.
 OBERLING. . . . Anatomie pathologique.
 OLIVIER. Anatomie.
 PIÉDELIEVRE. . . Médecine légale.
 PORTES. Obstétrique.
 QUÉNU. Pathologie chirurgicale.
 RICHTER FILS. . . Physiologie.
 SANNIÉ. Chimie biologique.
 SÉZARY. Dermatologie et syphiligraphie.
 TROISIER. Pathologie expérimentale et comparée.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur). . . Pathologie médicale.
 VAUDESCAL . . . Obstétrique.
 VELTER. Ophtalmologie.
 VIGNES. Obstétrique.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

LEQUEUX. Obstétrique.
 LEROUX. Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

MM.

REITTERER. . . . Histologie.
 ZIMMERN. Physique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS

DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	PROUST.	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	SCHWARTZ.	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	LE LORIER.	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	LÉVY-SOLAI.	Clinique obstétricale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.	METZGER.	Clinique obstétricale.
MOCQUOT.	Clinique chirurgicale.	GUÉNIOT.	Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
FREY.....	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.....	Education physique.
LEDoux-LEBARD.....	Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ.....	Pnériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MA GRAND'MERE

A MA SŒUR

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE

Professeur d'Histoire de la Médecine et de la Chirurgie

Médecin de l'Hôpital de la Pitié

Chevalier de la Légion d'honneur

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et
nous a fait le grand honneur de la pré-
sider.*

A Monsieur le DOCTEUR VINCHON

Qui nous a aidé de ses précieux conseils.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Monsieur le PROFESSEUR SERGENT

Monsieur le PROFESSEUR LEREBoullet

Monsieur le PROFESSEUR VILLARET

Monsieur le Docteur HALLE

Monsieur le Docteur TREMOlières

Monsieur le Docteur CATHALA

INTRODUCTION

Etant donné la médiocre efficacité des remèdes dont nous disposons contre la mélancolie, toute thérapeutique nouvelle doit être saluée.

Heureusement, les efforts en vue de trouver un traitement sûr et, si possible causal, des états mélancoliques se sont multipliés ces temps derniers (HUHNERFELD).

Parmi les agents thérapeutiques étudiés dans ce but, l'hématoporphyrine semble l'un des plus actifs.

Cet isomère de la bilirubine a été employée pour la première fois dans le traitement de la mélancolie par HUHNERFELD.

Ses recherches complètent celles de ZICKGRAF, BURGIS, MASORSKY sur l'emploi, en pareil cas, de la chlorophylle et de son produit de décomposition ; la chlorophylline.

Elles furent suivies des travaux de FIKENTISHER, de FINK et EMMINGER qui ont obtenu eux aussi des résultats favorables par l'emploi de l'hématoporphyrine dans les états de dépression.

Toutes ces recherches sont récentes (1929 à 1932).

L'hématoporphyrine a été employée pour la première fois en France par le Docteur VINCHON dans le service du Professeur LAIGNEL-LAVASTINE en novembre 1932.

Nous voudrions dans ce travail exposer les premiers résultats obtenus.

Nous avons eu surtout en vue les résultats cliniques. Aussi nous n'insisterons pas sur la symptomatologie et les formes de la mélancolie.

Dans un premier chapitre, nous ferons un court rappel historique de cette maladie et de sa thérapeutique.

Nous dirons ensuite ce qu'est l'hématoporphyrine au point de vue chimique.

Dans un troisième chapitre, nous relaterons sept observations de mélancoliques traités par ce procédé. (Les trois premières observations ont été communiquées par MM. VINCHON et BOURGEOIS à la Société de Thérapeutique, le 8 février 1933).

Enfin, après avoir fait quelques remarques sur ces observations, nous exposerons les principales hypothèses qui ont été faites pour expliquer l'action de l'hématoporphyrine.

CHAPITRE PREMIER

Hippocrate (460-380 avant Jésus-Christ) nous entretient à maintes reprises de la mélancolie: Il en donne la définition suivante : « Quand la crainte où la tristesse persistent longtemps, c'est un état mélancolique ». D'après lui, la bile, quand elle devient noire, obscurcit les esprits animaux et fait délirer.

Il avait déjà observé le mutisme « si subitement la langue devient impuissante, c'est signe d'atrabile ».

Comme thérapeutique, Hippocrate conseille : « Purger fortement par le bas les mélancoliques ».

Galien (II^e siècle après Jésus-Christ) adopte la plupart des idées d'Hippocrate. Il dit que la mélancolie dépend d'une surabondance de la bile noire « dans le corps même de l'encéphale ».

C'est Galien qui, le premier, utilisa l'opium pour atténuer la tonalité affective pénible des mélancoliques (LAIGNEL-LAVASTINE et d'HEUCQUEVILLE).

On sait qu'elle prodigieuse fortune devait connaître ce médicament et comment il est encore à la base du traitement classique de la mélancolie.

Celse dit à propos du traitement : « On tâchera de distraire le malade par les contes et les jeux qui lui plaisent le plus à l'état sain. Ses ouvrages, s'il en a fait, seront vantés avec complaisance et lui seront remis sous les yeux ».

Pendant longtemps, les idées sur la mélancolie ne varient plus.

Au xvi^e siècle cette maladie, telle que l'avait conçue Galien, dominait le groupe des affections de l'esprit par son importance propre et ses rapports avec elles (LAIGNEL-LAVASTINE et VINCHON).

L'atrabile est la cause efficiente de cette maladie dont les deux symptômes cardinaux sont « timor », la crainte et « tristitia », la tristesse. Si la maladie est récente, la persuasion peut guérir les mélancoliques hypocondriaques. (On leur montre des serpents retirés de leurs viscères).

La mélancolie hypocondriaque est due à l'épaississement du sang des veines digestives.

Cette idée des psychiatres du xvi^e siècle était parfaitement exacte puisqu'il y a quelques années, CLAUDE, TARGOWLA, MONTASSUT, RUBENS signalaient chez les malades présentant des troubles de la cénesthésie une hyperviscosité sanguine et la fréquence extrême de l'hypertension veineuse. On a même basé un traitement sur cette notion.

« En partant de cette idée que l'état auto-toxique d'origine gastrique amène la viscosité du sang qui aurait comme résultat cet ensemble des troubles psychosomatiques qui réalisent le syndrome mélancolique, nous avons pensé à lutter contre cette viscosité par les moyens pharmaceutiques connus et nous avons choisi le citrate de sodium (STANESCO, 1930).

Au xviii^e siècle, Thomas WILLIS écrit : « Ces deux affections (la mélancolie et la manie) sont si voisines

qu'elles se transforment souvent de l'une dans l'autre et que l'une aboutit souvent à l'autre. Souvent, ces deux maladies se succèdent et se font réciproquement place comme fumée et flamme ».

WILLIS traite les mélancoliques de façon un peu différente de celle que nous employons aujourd'hui ; il faut éviter de les laisser seuls de crainte qu'ils n'acquiescent des idées de métamorphose. Pour « volatiliser leurs esprits animaux », il s'agit d'exciter « leur vivacité où leur contentement ». Des « récits comiques où plaisants, des chants, la musique, la peinture, la danse, la chasse, la pêche et d'autres exercices agréables » répondent à ce programme. Chez d'autres malades, on est obligé de recourir à des « spéculations plus graves » ; « des études mathématiques ou chimiques ».

A ce traitement moral, il faut souvent ajouter des besoins médicaux et WILLIS développe la série des saignées, purgatifs, modificateurs ferrugineux, bains d'eau douce et hypnotiques.

Ce traitement n'est guère différent de celui qu'on appliquera au xviii^e siècle.

Le Docteur P. SÉRIEUX, étudiant le traitement des maladies mentales dans les maisons d'aliénés vers 1760-1770, nous donne la formule des pilules qu'on employait alors contre la mélancolie : « Prenez de l'extrait de gentiane et de la conserve de muguet, de chacune demie-once, une once de racine de grande valériane pulvérisée, six gros d'extrait d'ellébore noir, du borax et du sel ammoniac, de chacun deux gros et un

scrupule mêlés avec quantité suffisante de sirop de stoeças (lavande) et faites la masse des pilules. On peut y ajouter, au besoin, du sel sédatif ou du laudanum ». Ces pilules soulagent beaucoup les mélancoliques, diminuent la tension des hypocondres et procurent la liberté du ventre (Extrait des formules médicinales de l'Hôpital de la Charité de Paris, publiées dans la Pharmacopée de 1767).

On emploie aussi le traitement moral, on cherche à guérir les malades par la raison, à les consoler et attirer leur confiance par la douceur, l'amitié et « toutes les meilleures façons ». On travaille à leur remettre l'esprit et « à leur mettre un peu de baume dans le sang ».

C'est pour les mélancoliques qui refusent de s'alimenter que l'on s'évertue à utiliser les ressources du traitement moral.

Les Frères de la Charité sont tenus de faire manger les aliénés.

On donne un régime spécial « pour la satisfaction de ceux d'entre ces Messieurs qui, étant dégoûtés, souhaiteraient quelque chose de particulier ».

A la fin du XVIII^e siècle, on insiste sur les différents tempéraments.

Le tempérament mélancolique ou atrabilaire se rapproche du bilieux par le rôle de la bile, mais s'en écarte par les qualités de cette humeur. Dans le premier cas, la bile noire est épaissie et fluide, dans le second, la bile jaune circule facilement.

DEFOUR constate en ces termes la monotonie du délire mélancolique. « Chez eux, dit-il, les esprits con-

tractent l'habitude avec certains degrés de mouvements et dans certains endroits particuliers comme dans les chemins battus ; de là naît le penchant insurmontable qu'ont ces malades pour penser obstinément dans certaines manières ».

Depuis la fin du XVIII^e siècle, ESQUIROL, FALRET, LASÉGUE, BAILLARGER, COTARD, MAGNAN, KRAPELIN ont bien étudié la mélancolie, et leurs théories successives nous ont amenés à la conception actuelle de cette maladie.

Il serait hors de proportion avec ce travail de rappeler ces théories.

Aussi arrêterons-nous là ce court rappel historique.

Une constatation s'impose cependant, si les idées sur la mélancolie sont devenues de plus en plus nettes, la thérapeutique est loin d'avoir évolué parallèlement.

La majorité des auteurs cités ont employé un traitement symptomatique.

Comme le fait remarquer Stephen CHAUVET : « Qu'obtient-on avec ce traitement exclusivement symptomatique ? A vrai dire, un résultat médiocre, on atténue plus ou moins les troubles sans même les faire disparaître, car l'insomnie résiste souvent à tous les hypnotiques ; et l'angoisse anxieuse, fort souvent, ne perd qu'un peu d'acuité ».

En réalité, on ne combat pas les causes des troubles, on ne les redresse pas, on n'influe donc pas sur le cours de l'affection, on se contente de rendre l'existence moins pénible, en attendant que, de par sa propre évolution, la crise s'améliore et guérisse. Mais vrai-

ment, on ne peut même pas dire qu'on l'a abrégée et l'on est également impuissant pour en éviter le retour ».

Ces dernières années, on a essayé de substituer un traitement pathogénique à ce traitement symptomatique.

Pour traiter le dy-fonctionnement endocrinien, on procède de deux façons :

Soit en cherchant à rétablir l'iso-ionie du milieu humoral (traitement par le choc, auto-hémothérapie, peptonothérapie).

Soit en agissant sur les synergies glandulaires (opothérapie).

Les résultats (surtout par l'opothérapie) sont loin d'être négligeables. Ils sont cependant variables, discutés. Peut-être sont-ils explicables par quelques heureuses coïncidences ! (DELMAS).

Nous verrons que ce dernier reproche ne peut être adressé à l'hématoporphyrine, dont nous étudierons la constitution chimique dans le prochain chapitre.

CHAPITRE II

On sait que l'hémoglobine est formée par la combinaison d'une albumine du groupe des histones ; la globine et d'un composé ferrugineux ; l'hématine ($C^{33}H^{32}N^4FeC^4$).

Alors que la globine varie suivant les animaux, l'hématine a une composition constante, quel que soit l'hémoglobine.

Pour avoir l'hématine, il suffit de traiter l'hémoglobine au bain-marie par l'acide acétique concentré. On provoque ainsi la coagulation et la peptonisation de la protéine.

L'hématine se présente alors sous la forme d'une matière brune amorphe. (Les sucs gastriques et pancréatiques ont la même action sur l'hémoglobine).

Le traitement de l'hématine par l'acide chlorydrique ou l'acide sulfurique concentrés détermine sa décomposition.

Le fer est fixé par l'acide minéral. Il reste une matière colorante nouvelle non ferrugineuse, soluble en rouge en milieu acide ou alcalin.

C'est l'hématoporphyrine ($C^{33}H^{38}N^4O^6$).

Elle présente de grandes analogies avec la bilirubine dont elle est un isomère. Elle donne du reste la réaction de GMELIN.

L'hématoporphyrine est donc de l'hématine ayant perdu son fer.

Chauffée vers 200 degrés, avec de la potasse au sein de l'alcool méthylique et en présence de pyridine, elle donne de l'hémaporphyrine ($C^{33}H^{36}N^1O^4$).

Si l'on continue la désintégration de la molécule d'hématoporphyrine par l'acide chlorydrique fumant ou le chlorure de zinc on obtient de l'acide pyrrocarbonique et de l'hémapyrol.

WILLSLATTER a constaté en chauffant l'hématoporphyrine avec de la chaux sodée la formation de gaz carbonique et d'un composé : l'étioporphyrine ($C^{31}H^{36}N^1$) qu'il considère comme étant le pyrol, complexe fondamental de tous ces noyaux.

D'autre part, il a montré que la scission de la molécule de chlorophylle des végétaux conduisait à une étioporphyrine analogue à celle obtenue à partir de l'hémoglobine.

Ce fait capital montre que le pigment coloré des végétaux et celui des animaux possèdent le même noyau fondamental : le magnésium, tenant chez les végétaux, la place occupée par le fer chez les animaux.

Il y a donc une parenté chimique étroite entre la chlorophylle et l'hématoporphyrine.

Nous verrons plus loin le parti que HUNTERFELD a tiré de cette particularité pour expliquer l'action de l'hématoporphyrine dans la mélancolie.

CHAPITRE III

Nous reproduirons d'abord trois observations communiquées par MM. VINCHON et P. BOURGEOIS à la Société de Thérapeutique en mars 1932.

Nous relaterons ensuite quatre observations inédites.

Les sept observations proviennent toutes de malades du service du Professeur LAIGNEL-LAVASTINE.

OBSERVATION I

Pin..., 50 ans, entre au pavillon Charles-Quentin à la Pitié, le 5 novembre 1932.

Il s'agit d'un malade qui présente au point de vue neuro-psychiatrique un double syndrome, d'une part des crises comitiales typiques remontant à l'enfance, et, d'autre part, un état de dépression mélancolique également caractéristique. Notons, en passant que l'interaction de ces deux syndromes se manifestait par le fait que, dans les heures qui suivaient les crises d'épilepsie, le malade présentait une atténuation passagère de ses symptômes de mélancolie qui retrouvaient ensuite leur intensité habituelle.

C'était, en effet, du moins, à son entrée, un état de mélancolie avec stupeur absolument caractéristique.

L'apathie, l'inhibition motrice et psychique en constituaient les symptômes majeurs.

Le sujet, indifférent à tout ce qui l'entourait, les yeux obstinément baissés, le regard fixe, ne répondait aux questions les plus pressantes que par un marmonnement à peine perceptible. Il arrivait à manger seul, mais avec une extrême lenteur et passait des heures entières dans un état d'immobilité absolue.

Rien de bien particulier à l'examen clinique, notons seulement que tous les reflexes cutanés et tendineux étaient normaux, les pupilles larges réagissant bien à la lumière. Il n'existait aucun symptôme de la série catatonique, et tous les appareils viscéraux étaient à peu près indemnes, sauf au poumon, une respiration rude, témoin d'une sclérose ancienne.

Le 5 novembre, le malade est mis au traitement classique comprenant 40 gouttes de laudanum et un comprimé par jour de phénylméthylmalonylurée. A cette date, le pH urinaire est à 7,6.

Le 17 novembre, on commence le traitement par l'hématoporphyrine.

On pratique une première injection intra-musculaire de $1/3$ cm³ de la solution à 0,2 % jointe à l'administration par voie buccale de 30 gouttes de la solution à 0,5 %.

Pendant dix jours, le malade prendra chaque jour ses 30 gouttes d'hématoporphyrine et recevra en plus, le 15 novembre, une injection de 1 cm³, le 17, une injection de 1 cm³ et demi, le 19 et le 20 novembre enfin, une injection de 2 cm³.

A partir du 21 novembre, on cesse les gouttes, et on continue les injections intramusculaires tous les deux jours jusqu'au 30 novembre.

Le 30 novembre, conformément à la technique conseillée par les auteurs allemands, on interrompt le traitement pendant dix jours, pour reprendre, le 10 décembre, une nouvelle série de neuf piqûres aux doses indiquées plus haut, série qui sera comme la première complétée par l'administration « per os » pendant huit jours de 30 gouttes de la solution à 0,5 %.

Sous l'influence de cette thérapeutique qui comportait parallèlement la cessation complète de l'emploi de tous les dérivés opiacés et de tous les barbituriques (sauf quelques comprimés de méthyl-phényl-éthyl-malonylurée) on observe les modifications suivantes :

Le 19 novembre, huit jours après le début de son traitement, le malade est encore dans son état de mutisme absolu, ne répondant à aucune question.

Le 20 novembre, on réussit à le faire parler pendant une demi-heure.

Sa parole est lente. Il répond assez bien aux questions posées. Cet interrogatoire permet de mettre en relief les idées de culpabilité, d'auto-accusation, d'indignité très caractéristique en pareil cas.

Le 21 novembre, le malade semble toujours confus, il répond peut-être moins bien que la veille, se parle à lui-même à la deuxième personne.

Cet état se prolonge jusqu'au 28.

Il se produit alors un changement considérable dans son état.

Il cesse de vivre replié sur lui-même, commence à s'intéresser à ce qu'on fait autour de lui, et lorsqu'on lui fait une cuti-réaction à l'histamine, demande quelle est la signification de cette recherche.

Le 30 novembre, se terminait la première série de piqûres. Le malade était déjà nettement amélioré.

Le 9 décembre, alors que commence la deuxième série d'injections d'hématoporphyrine, le malade est calme, le pH urinaire est à 6,6.

Le 10 décembre, par contre, il est plus anxieux, présente un état d'agitation, et, allant d'une chambre à l'autre, veut délivrer les malades qui y sont enfermés.

Le 12 décembre, au contraire, on a devant soi un sujet véritablement transformé, tant au point de vue physique qu'au point de vue psychique. Il se présente l'air souriant, répond bien aux questions et ne se plaint de rien.

Le 15 décembre, il répond très clairement aux questions, déclare qu'il est en très bonne santé. On lui offre des journaux à lire et il déclare : « Je veux bien, pourvu qu'ils soient du jour. » Il veut repartir chez lui, espère bien manger, bien se porter et pouvoir reprendre son travail. Il fera de la reliure : « c'est, dit-il, un joli métier, et quand on aime son métier, on le fait bien ».

Toutes ses réponses sont claires et très précises.

Le 20 décembre on constate que le malade soigne particulièrement sa toilette, se nettoie minutieusement les ongles, fait preuve d'une certaine coquetterie.

Le 28 décembre la deuxième série de piqûres est terminée.

Le 6 janvier le malade, plus gai, parle de partir chez lui. Il faut un interrogatoire assez prolongé pour retrouver encore quelques idées d'infériorité.

Le 8 janvier tout aspect de tristesse et d'anxiété a disparu de son visage.

Il précise ses projets d'avenir.

Le 15 janvier il peut sortir du service. Sa famille est d'accord pour constater un retour complet à son état antérieur avec reprise intégrale de son activité normale.

Ainsi, en moins d'un mois, sans aucune autre thérapeutique, l'état de mélancolie anxieuse a disparu. MM. VINCHON et BOURGEOIS font remarquer qu'il s'agissait pourtant d'un cas particulièrement sévère.

OBSERVATION II

M^{me} Gos..., 51 ans, sans profession, entre dans le service du Professeur LAIGNEL-LAVASTINE, le 23 décembre 1932, pour accès de mélancolie.

Il semble d'après les renseignements fournis par sa famille que cette malade aurait eu antérieurement d'autres accès.

Dès l'abord, on est frappé par l'état d'inertie de la malade.

Habituellement immobile, silencieuse, elle présente parfois des gestes subits et involontaires. Elle refuse de prendre les aliments qu'on lui présente. Il faut in-

sister et la menacer pour l'obliger à manger. Cet état d'inertie se complète par un mutisme presque total. Il faut insister pour obtenir une réponse. Celles-ci sont faites sur un ton douloureux, lentement entrecoupées de gémissements et de soupirs.

Elle semble faire effort pour rassembler ses idées, les mots de morts, de châtiment, de punition, reviennent toujours dans son langage. Sur son visage, on retrouve cette impression de tristesse ; masque anxieux, figé, regard vague sans expression.

A l'examen psychiatrique, difficulté de l'attention, lenteur de l'évocation des souvenirs, lenteur des réponses.

Elle arrive cependant à exprimer quelques idées délirantes. Elle s'accuse de ne plus aimer ses enfants, de les rendre malheureux.

Parfois, elle se croit morte, s'accuse de la mort d'un de ses enfants, redoute pour les autres les pires dangers.

La nuit, cet état se complique d'une activité onirique. Elle croit voir des individus qui la menacent et la poursuivent.

Au point de vue physique, on peut noter une constipation opiniâtre, une langue saburale, l'haleine fétide, des sueurs abondantes. La tension artérielle est de 14 1/2-10 1/2. Les réflexes sont un peu vifs, mais normaux. Les pupilles sont égales et réagissent bien à la lumière. Tous les autres viscères sont normaux.

Le 6 janvier on commence le traitement qui comprend seulement du 6 au 21 janvier 1933 une série de huit piqûres d'hématoporphyrine, la première de

1/3 cm³, les autres de 2 cm³ de la solution à 0,2 %.

On y ajoute du 8 au 15 janvier, 20, puis 30 gouttes par la bouche de la solution à 0,5 %.

Le 18 janvier, l'amélioration est déjà considérable. La malade reprend son activité physique. Elle tricote pour ses enfants. Le mutisme a presque complètement disparu, elle parle à ses voisines, leur montre des photographies de ses enfants. Le sommeil est meilleur. Les hallucinations nocturnes ont disparu, Elle mange volontairement. Elle fait sa toilette seule, les sueurs ont notablement diminué, mais la constipation persiste.

Parallèlement au traitement depuis son entrée, cette malade prenait chaque jour 40 gouttes de laudanum.

Le pH urinaire qui, le 14 janvier était à 7 et le 18 janvier à 6,4.

Le 18 janvier, brusquement on supprime la médication par le laudanum.

Le 20 janvier, malgré cet arrêt subit de la médication opiacée, la malade est presque complètement guérie. Elle se lève dans la journée, coiffe sa voisine, s'intéresse à ce qui l'entoure, elle n'a plus de rêves, les sueurs ont disparu, la constipation également, il n'y a plus d'impulsions, l'appétit est revenu.

Le 23 janvier, la malade sort de l'hôpital dans un état pratiquement normal.

OBSERVATION III

Cette troisième observation est beaucoup moins typique.

Il s'agit, au point de vue psychique, d'un cas plus complexe.

C'est celui d'une malade qui présente des alternatives d'état d'excitation et de dépression qui la font entrer indiscutablement dans le cadre des psychoses maniaco-dépressives.

C'est ainsi qu'après avoir traversé une crise de dépression en 1919, elle fait d'octobre 1931 à mars 1932, une crise d'excitation maniaque. D'avril à mai, elle est à peu près normale, mais depuis mai 1932, prend l'aspect d'une malade déprimée et mélancolique. Mais, à cet état de dépression se surajoute toute une superstructure de manifestations psychopathologiques, allant depuis les troubles cénesthésiques les plus variés et des manifestations psychasthéniques jusqu'à certains états d'exaltation mystique.

Cette malade a été mise à un traitement de dix injections d'hématoporphyrine.

Sous l'influence de ce traitement, la malade a quitté son état d'immobilité et de mutisme pour reprendre une activité physique et psychique. Mais, par contre, les autres manifestations, idées hypocondriaques, états de crainte, idées mystiques ont continué à se manifester. Elles n'ont pas été améliorées par le traitement

qui, ici, comme dans les observations précédentes semble avoir électivement agi sur l'inertie physique et psychique.

MM. VINCHON et BOURGEOIS signalent qu'ils ont essayé le médicament sur un quatrième malade, atteint non pas de mélancolie, mais de psychasténie.

Dans ce cas, le traitement par l'hématoporphyrine, s'est montré absolument inopérant.

OBSERVATION IV

M^{me} M..., âgée de 23 ans, entre le 23 mai au pavillon Charles-Quentin. Elle est amenée à l'hôpital pour état de dépression.

Interrogée, la malade raconte l'histoire suivante :

Elle fait remonter le début de sa maladie à novembre 1932.

A ce moment, elle s'était sentie fatiguée, elle avait maigri.

La constipation, fréquente chez elle, s'était exagérée. Ses règles étaient devenues irrégulières. Enfin, en janvier 1933, après un retard de règles de douze jours, elle avait eu une métrorragie abondante de sang rouge.

Au point de vue psychique, la malade se sentait incapable du moindre effort. « Mon activité, dit-elle, n'aboutissait à rien ». Elle souffrait de cet état, s'accusait de faire souffrir son mari.

Une idée surtout la préoccupait. Elle savait qu'au

moment de son mariage, son fiancé avait reçu des lettres anonymes le prévenant qu'elle était malade, que son père était syphilitique.

Aussi, interprétait-elle comme autant de preuves de ce fait, d'une part, son état de fatigue actuel, d'autre part, les soins constants dont sa mère avait entouré son enfance, enfin les piqûres de cacodylate que son médecin avait prescrites. A ce moment, elle lisait des livres de médecine, se renseignait sur la syphilis, craignait de contaminer son entourage.

A la suite de ces événements, elle était partie à la campagne, mais son état mental s'aggravant, elle était revenue à Paris.

C'est alors qu'on l'avait amenée consulter à la Pitié.

On apprend qu'elle est la dernière d'une famille de douze enfants, dont cinq sont vivants. Sa mère a fait cinq fausses couches.

Elle-même a toujours été chétive. Elle a eu à 5 ans une méningite de nature difficile à déterminer.

Elle a eu un enfant. La grossesse a été normale et il se porte bien.

Peut-être le retard de règles et la forte hémorragie présentés par la malade, doivent être interprétés comme une fausse couche ?

Le 25 mai, on l'interroge de nouveau.

Orientée dans le temps et dans l'espace, la malade répond correctement aux questions qu'on lui pose. Cependant, on remarque un certain retard à la perception des idées, une difficulté à fixer son attention.

En même temps, on note un certain degré d'anxiété. Elle supplie qu'on la laisse partir de l'hôpital, elle pleure.

Elle raconte clairement l'histoire de sa maladie, reconnaît même que ses préoccupations hypocondriaques étaient exagérées.

Cependant, elle continue à s'accuser d'avoir fait souffrir son mari et ses enfants d'une part, par les soins qui lui étaient dus, d'autre part par la mauvaise volonté dont elle faisait preuve.

Elle s'accuse d'avoir renoncé à guérir. Elle semble avoir eu des idées de suicide, mais ces idées ne paraissent pas avoir été acceptées complètement par la malade.

Ce qu'elle craint par-dessus tout c'est d'avoir pu contaminer son entourage.

Actuellement, elle prétend bien dormir, mais elle dormait très mal, dit-elle, ces temps derniers.

Au point de vue physique, on note une constipation opiniâtre.

Le pouls bat à 80°.

En recherchant le réflexe oculo-cardiaque, on obtient un léger ralentissement du nombre de pulsations.

Le 26 mai la malade a bien dormi. La constipation est toujours opiniâtre.

Elle a toujours ses idées d'auto-accusation. Elle se reproche d'avoir considéré sa sœur comme l'auteur des lettres anonymes que son mari a reçues. Elle s'accuse de nouveau d'avoir voulu en finir avec la vie.

Mais elle veut réparer le mal qu'elle a fait « elle

sera assez forte ». Elle veut partir, supplie, pleure.

Nous sommes bien en présence d'un accès de dépression. Elle ne se souvient pas d'avoir eu d'autres accès semblables, mais, dès son enfance elle avait des périodes de tristesse.

Ce jour-là, 26 mai, on commence le traitement par l'hématoporphyrine. On fait $1/4\text{ cm}^3$ intramusculaire et on donne 10 gouttes per os. Jusqu'au 6 juin, on continuera le traitement en donnant tous les jours 30 gouttes et en faisant tous les deux jours une injection de 1 cm^3 .

Le 27 mai, on relève une amélioration notable : la constipation a diminué, la langue est propre, le sommeil a été bon. La malade lit les journaux et s'intéresse à ce qui l'entoure.

Il semble vraiment qu'on ait assisté à une rémission spontanée de l'accès de dépression.

Le 29 mai, l'amélioration persiste.

M^{me} Mo... préfère que sa famille croit qu'elle a été malade, plutôt que de croire la « vérité ». Elle a un sentiment de changement de sa personnalité « j'étais meilleure autrefois », dit-elle.

Le 31 mai, la constipation reprend légèrement. Elle réclame l'arrêt du traitement.

Le 1^{er} juin, la constipation est redevenue opiniâtre. La malade s'accuse encore d'avoir fait souffrir sa famille.

Le 3 juin, elle admet qu'elle a été malade mentalement.

Elle se considère comme guérie, mais n'en n'a que plus « honte » de ce qu'elle a fait.

Le 5 juin, elle s'occupe, lit, prend bien soin de sa toilette, cependant elle veut absolument s'en aller et on retrouve encore les idées d'auto-accusation et de transformation.

Le 6 juin, elle a bien dormi, mais la constipation persiste légèrement.

L'attitude de la malade est plus tranquille, plus résignée.

Elle sourit davantage. Elle réclame toujours sa sortie, mais avec moins de véhémence. Elle continue à s'accuser, mais se trouve des excuses « je devais être très fatiguée ».

Le 9 juin, amélioration très notable. Le pH est à 6,3. Son attitude est très calme.

Elle accepte de passer encore quelques jours à l'hôpital.

Elle reconnaît qu'elle n'était pas normale ces derniers temps.

Aussi est-elle très contente qu'on lui ait fait un traitement.

Enfin, le 15 juin, elle sort dans un état normal.

OBSERVATION V

Le 9 mai 1933, M^{me} M... âgée de 37 ans est amenée à la consultation de la Pitié pour état de dépression.

En interrogeant sa famille, on apprend l'histoire suivante :

La malade est mariée depuis six ans. Elle a une petite fille bien portante, mais cependant impressionnable et nerveuse.

M^{me} M... a eu dans son enfance, les maladies habituelles de cet âge (coqueluche à l'âge de 4 mois, rougeole, scarlatine, oreillons).

En outre, dès cette période elle était nerveuse.

A l'âge de 20 ans, elle fait une première crise de dépression, crise s'accompagnant au point de vue physique de suppression des règles, d'un engraissement anormal et d'insomnie.

Ramenée chez elle, la malade était obsédée par l'idée qu'elle était très malade et qu'elle devait avoir un champignon dans le nez.

L'année suivante, en 1917, elle a une nouvelle crise de dépression avec céphalée, insomnie, idées obsédantes, scrupules sans fondement apparent, crainte de mourir. Elle fut à ce moment isolée de sa famille dans une maison de Saint-Mandé.

Depuis, elle a eu, à peu près tous les ans, des périodes de dépression avec angoisse, tristesse, céphalée, insomnie qui n'avaient pas nécessité l'éloignement du milieu familial. Ces crises débutaient progressivement et duraient généralement deux mois à deux et demi. Elles paraissaient être en rapport avec un surmenage intellectuel (La malade est professeur dans les cours commerciaux de la Ville de Paris).

M^{me} M... se marie en 1927. Elle a une nouvelle crise en 1928. En 1929 elle accouche d'une petite fille après une grossesse tout à fait normale.

Nouvelle crise de dépression peu grave en 1932.

Mais la dernière crise a été beaucoup plus violente. Elle paraît avoir été déclanchée par une émotion. (Son beau-frère a été chez elle en l'absence de son mari et aurait eu une attitude incorrecte !)

Le 27 février, elle doit quitter son service de professeur.

Le 28 février on essaye la sympathicothérapie. On obtient aucun résultat.

Le vendredi 3 mars, rencontrant son beau-frère, elle s'est jetée sur lui en lui reprochant d'avoir voulu la compromettre. Sa mère, présente à la scène, lui ayant fait quelques observations, elle s'est jetée sur elle en lui disant qu'elle voulait la tuer (alors qu'à l'état normal, elle aime beaucoup sa mère).

Après cette crise, elle est rentrée chez elle et paraissait apaisée.

Mais au milieu de la nuit, elle a eu une crise extrêmement violente.

A la fin, elle s'est levée en criant : « Au secours, mon mari veut me tuer ».

Le lendemain, on la conduit à Sainte-Anne dans le service du Professeur CLAUDE où elle est restée du 4 mars au 3 mai.

L'état d'excitation a continué, tout en s'atténuant, pendant une quinzaine de jours. Ensuite est survenue une période de dépression avec insomnie, idées d'auto-accusation (La malade se reprochait tout son passé), refus d'aliments (on a dû parfois l'alimenter à la sonde).

A partir du 11 avril, on a commencé un traitement

au laudanum et on l'a transportée dans une chambre non isolée.

Le sommeil est revenu un peu et elle s'est alimentée régulièrement.

Comme elle était très impressionnée par ce milieu et qu'elle réclamait vivement son retour, son mari, malgré les réserves du médecin traitant, a demandé et obtenu sa sortie le 3 mai.

C'est alors qu'elle est venue consulter à la Pitié le 9 mai.

Ce jour-là, on trouve au point de vue physique :

Un pouls rapide (100), des réflexes pupillaires normaux, mais des réflexes tendineux exagérés.

Il n'y a pas de goître mais légère exophtalmie.

(Notons qu'à Sainte-Anne on lui a fait une ponction lombaire et un examen de sang qui n'ont rien montré d'anormal).

On lui donne un traitement au laudanum (12 à 50 gouttes en augmentant de 2 chaque jour), et on lui fait des injections intramusculaires de chlorure de calcium.

Elle s'améliore légèrement, cependant elle a encore de l'insomnie et des moments d'angoisse assez fréquents. Lorsque son mari part pour son bureau le matin, elle est hantée par l'idée qu'il ne reviendra peut-être pas. Elle se croit envoûtée par son beau-frère.

Cet état s'aggravant encore, on lui ordonne une série de piqûres d'hématoporphyrine et on fait cesser le laudanum.

On lui fait ses piqûres, en ville, à partir du 1^{er} juin.

Dès la cinquième piqûre, l'infirmière qui les fait

constate une amélioration très sensible et le fait remarquer à la famille.

Son état redevenant de plus en plus normal le 1^{er} juillet, elle reprend ses fonctions sans aucune appréhension

Après avoir fait deux leçons, de deux heures chacune, elle revient chez elle contente et sans manifester la moindre fatigue.

OBSERVATION VI

Il s'agit encore ici d'une déprimée mélancolique périodique. M^{me} Ma..., âgée de 38 ans, a toujours eu des périodes de dépression, mais les accès ont été plus fréquents et plus importants depuis la grave opération qu'elle a subie en 1928.

Cette année-là, en effet, on lui a enlevé l'utérus et les ovaires pour fibrome et salpingite double.

Continuellement elle est triste. Le moindre événement influe fâcheusement sur elle. Mais depuis le mois de juin 1933, son anxiété a redoublé. La malade ne dort plus. Sa mémoire diminue, son travail de comptable lui devient très dur. Elle doit redoubler d'attention. La pensée de faire mal l'obsède. Elle a une sensation de changement de caractère.

Il semble même qu'elle ait eu des idées de suicide (Dans ses antécédents, on note qu'un de ses parents s'est suicidé).

Par contre, son état physique n'est pas mauvais.

Elle a conservé l'appétit et va régulièrement à la selle. Elle est simplement légèrement fatiguée.

La persistance de son état de dépression l'amène à consulter fin juin.

On lui trouve un léger tremblement des doigts, un pouls rapide et des réflexes vifs.

En plus, de l'absence de ses glandes génitales (ce qui nécessite pour elle un traitement à base d'extrait d'ovaire), elle a une légère déficience glandulaire générale, déficience démontrée par l'examen interférométrique du sang.

On lui ordonne un traitement par injections d'hématoporphyrine.

Elle commence le 1^{er} juillet, en ville, sa série de piqûres.

Fin juillet, elle revient très nettement améliorée.

Elle a constaté elle-même que l'hématoporphyrine avait agi mieux et plus vite que le laudanum dont elle se servait pour ses précédentes crises.

OBSERVATION VII

Nous rapporterons cette observation bien que l'hématoporphyrine n'y ait pas eu une action favorable.

M^{lle} Hélène B..., âgée de 33 ans, est amenée à l'hôpital en état d'excitation maniaque au mois de juin 1933.

Cet accès est loin d'être le premier. C'est vers 15 ans que sa famille a remarqué chez elle des troubles psychiques.

En 1915, première crise avec stupeur et mélancolie.

En 1917 et 1921, crises d'agitation de deux mois chacune.

Pendant les deux années qui suivent, elle est dans un état de santé parfait. Elle n'a aucun souci, n'ayant jamais été si bien payée pour son travail.

Ça ne l'empêche pas de faire un nouvel accès maniaque qui dure d'octobre 1924 à juillet 1925. Il se termine par une période de dépression de quelques semaines.

Elle a un cinquième accès en 1928.

Il se caractérise par une courte phase d'excitation suivie d'une période d'obnubilation intellectuelle, de gêne dans les opérations intellectuelles et de troubles de la mémoire.

Enfin, le 15 juin, elle entre dans un état d'agitation extrême pour lequel on l'amène à l'hôpital.

Elle a des hallucinations visuelles, olfactives et auditives. Elle voit des cadavres sur elle, elle sent des « relents graisseux », « j'entends à travers tout », dit-elle, on a dit qu'il fallait que je me prépare ».

Elle est complètement désorientée, ne reconnaissant pas ses proches et ne se retrouvant pas dans la salle. Elle ignore complètement le jour et le mois. Cependant, elle connaît son nom : Hélène.

Pendant quelques jours, elle est gâteuse.

Vers le 20 juin, changement complet, à la phase d'excitation fait suite la phase de dépression.

L'aspect de la malade est alors caractéristique. Elle

est pâle, amaigrie, prend une attitude figée avec tendance catatonique très nette.

En particulier, elle présente le signe de « l'oreiller physiologique ».

La désorientation dans le temps et l'espace est moins grande que précédemment. L'indifférence vis-à-vis des parents qui viennent la voir n'a pas changé.

Elle ne refuse pas les aliments, mais il faut insister pour qu'elle mange.

Actuellement, elle se tient propre.

Lorsqu'on l'interroge, elle répond à peu près correctement, mais se fatigue très rapidement.

Elle n'a pas d'idées d'auto-accusation. Pas de sensation de changement de la personnalité.

Telles sont les principales caractéristiques de son état mental vers fin juin 1933.

A l'examen physique, on trouve :

Un cœur normal ;

Un poumon droit avec obscurité respiratoire au sommet ;

Des reflexes tendineux normaux ;

Un pouls rapide à 88 ;

Des pupilles égales et régulières, cependant la pupille droite réagit moins bien que la gauche.

L'examen du sang n'a rien montré de spécial.

Ph urinaire : 7.

En comprimant les globes oculaires on obtient un ralentissement de 15 pulsations.

Dans ses antécédents familiaux, on trouve : une

mère bien portante, un père buveur et une demi-sœur (de mère) folle.

Au début de juillet, pour raisons administratives, on doit la transporter à Sainte-Anne, où elle est traitée par l'hématoporphyrine.

Le résultat semble d'abord favorable.

A la cinquième piqûre, la malade sort de son mutisme et parle à ses compagnes. Tous les autres symptômes s'amendent.

Mais nous devons dire, qu'actuellement, la malade fait un nouvel accès.

CHAPITRE IV

HUHNERFELD a employé l'hématoporphyrine dans 40 cas de dépression pour la plupart assez sévères pour avoir nécessité un internement. Un insuccès complet n'a été observé que dans cinq cas, mais il s'agissait alors de formes compliquées.

Sur nos sept malades, un seul n'a pas réagi favorablement à l'hématoporphyrine.

On peut en déduire que ce médicament a une action incontestable dans les états de dépression mélancolique.

Nous savons que la mélancolie est susceptible de rémissions, voire de guérisons spontanées. Mais (le fait a été observé avec netteté dans les observations I, II, IV, V), dans la plupart des cas, l'amélioration étant nette dès la 5^e ou 6^e piqûre, nous pouvons éliminer l'hypothèse d'une terminaison spontanée. D'ailleurs, l'amélioration est progressive au lieu d'être subite comme dans ce dernier cas.

L'hématoporphyrine agit d'une façon élective sur l'inhibition et l'inertie motrice et psychique, manifestations essentielles du syndrome mélancolique.

C'est un médicament de l'inhibition vagotonique et de tous les accidents nettement vagotoniques.

Nous savons, en effet, que les mélancoliques sont des

vagotoniques (ou plutôt des amphotoniques avec prédominance du système vagal).

Nous insisterons dans le prochain chapitre sur l'importance de ce facteur sympathique dans la mélancolie.

La preuve de l'action de l'hématoporphyrine sur le déséquilibre neuro-végétatif, nous le trouvons dans l'action qu'elle exerce sur les troubles qu'on attribue à une hyperexcitabilité du para-sympathique.

Les crises sudorales que présentait la malade de l'observation II ont notablement diminué à partir de la 6^e piqûre. Elles ont disparu complètement à la huitième.

Les malades II et III avaient une langue sèche et pâteuse, de l'anorexie, de la sialorrhée, des nausées, de l'aérophagie, une constipation opiniâtre.

A la suite des injections d'hématoporphyrine, cet état saburral des voies digestives a disparu.

Le médicament supprime les manifestations qui traduisent l'excitabilité vagale périodique pré-menstruelle.

Enfin, dans les cas, où on a été amené à faire de l'hématoporphyrine, chez un épileptique, les crises convulsives ont disparu, malgré la suppression du gardénal. Le malade de l'observation I est démonstratif à cet égard.

L'action de l'hématoporphyrine sur l'inhibition a été bien visible chez les malades en état de mutisme.

Le malade I qui ne répondait aux questions les plus pressantes que par un marmonnement à peine percep-

tible, a pu parler pendant une demi-heure dès la 6^e piqûre. Quelques jours plus tard, il répondait parfaitement aux questions posées.

La malade II était dans un état de mutisme presque complet.

Douze jours après le début du traitement, elle parlait à ses voisines.

Le résultat a été semblable pour la malade III.

Même la malade VII, chez laquelle le traitement a échoué, est sortie de son silence pendant quelques jours à la suite des premières piqûres.

Chez plusieurs de nos malades, nous avons vu revenir progressivement l'activité.

Le premier malade était au début du traitement, indifférent à tout ce qui l'entourait, gardant les yeux obstinément baissés et le regard fixe. Dix jours après le début des injections, il cesse de vivre replié sur lui-même, commence à s'intéresser à ce que l'on fait autour de lui. Après la deuxième série, il est transformé. Il se présente l'air souriant, lit les journaux, parle de son métier.

A l'examen de la deuxième malade, fin janvier, on était frappé par son état d'inertie. Immobile, silencieuse, elle semblait faire effort pour rassembler ses idées. L'examen psychiatrique montrait : difficulté de l'attention, lenteur de l'évocation des souvenirs, lenteur des réponses.

Le 18 janvier (après cinq piqûres), l'amélioration est considérable.

La malade reprend son activité physique. Elle tri-

côte pour ses enfants. Elle montre à ses voisins des photographies.

Le 20, elle coiffe sa voisine et s'intéresse à ce qui l'entoure.

Sous l'influence du traitement, la troisième malade a, elle aussi, repris son activité physique et psychique.

La quatrième malade se sentait incapable du moindre effort. « Mon activité, n'aboutissait à rien », disait-elle.

Dans ses réponses, on remarquait un certain retard à la perception des idées, une difficulté à fixer son attention.

Après le traitement, elle était notablement améliorée. Reconnaissant qu'elle n'avait pas été normale pendant quelque temps, elle était très contente des piqûres qu'on lui avait faites.

La sixième malade, ne pouvait plus compter et n'avait plus de mémoire.

Son travail de comptable était devenu, de ce fait, très pénible.

Les piqûres lui ont notablement facilité sa tâche.

D'une façon générale, chez nos malades (sauf dans le dernier cas), nous avons vu disparaître cet état céphalalgique spécial comparé par Stéphen CHAUVET à « un voile douloureux autour du cerveau », et cette sensation de vide dans la tête qui les empêche de rassembler leurs idées.

Ces mélancoliques incapables d'écrire, de suivre un raisonnement et de prendre une détermination ont recommencé à penser et à agir.

Ce retour à l'activité est surtout favorable si on a affaire vraiment à la mélancolie franche sans délire venant en altérer les caractères.

Certes, dans la mélancolie franche, typique, il existe presque toujours quelques idées délirantes embryonnaires ou ébauchées.

Mais la mélancolie délirante n'est constituée que lorsque les idées délirantes sont nettement accusées et par leur intensité et par leur fixité (DELMAS).

Il semble qu'il faille faire une discrimination parmi les idées composant ce délire mélancolique, délire caractérisé par sa pauvreté monotone et sa fixité litanique.

Les idées d'indignité disparaissent par le traitement. Par contre, les idées d'auto-accusation et de ruine sont peu influencées.

Cette persistance des idées d'auto-accusation a été nette dans les observations III et IV.

VINCHON donne de ces faits l'explication suivante :

Les idées d'indignité seraient liées à l'inhibition en tant qu'elles expriment l'impuissance du sujet.

Par contre, les idées d'auto-accusation et de suicide dépendraient des complexes freudiens (En particulier, complexes d'auto-punition).

C'est probablement la raison pour laquelle l'hématoporphyrine est sans action sur les complexes analogues de la psychasthénie et de la schizophrénie.

Il est, en effet, aujourd'hui prouvé que la plupart des troubles psychasthéniques ont pour fondement

des « complexes » souvent très lointains « refoulés » au-dessous de la conscience claire, et dont la turbulence inassouvie entretient et complique une disposition émotive constitutionnelle.

En ce sens, obsessions, phobies et scrupules ne seraient que les prétextes, en lesquels des instincts réfrénés cherchent à la fois un fondement représentatif et une manière de justification (NEUBERGER).

Quant aux schizophrènes, on sait également le rôle qu'on fait jouer aux complexes affectifs chez ces malades qui ont un trouble important de l'association des idées et dont la pensée ne se fait plus sur un plan réel.

L'hématoporphyrine agit bien dans certains états de mélancolie légère compatibles avec une vie sociale normale et qu'il ne faut pas confondre avec la psychasthénie.

Dans ces états, l'inhibition s'exprime par un manque de goût et d'activité qui indique bien l'atteinte de la sensibilité, de la pensée et de la volonté de ces sujets (VINCHON).

Nous devons signaler qu'un cas de dipsomanie, affection rattachée à la psychose périodique a été traité par l'hématoporphyrine.

Le traitement n'a donné aucun résultat.

Il semble qu'il y ait dans ce cas de dipsomanie un processus plus complexe que celui décrit par les classiques.

Chez ce malade, la dipsomanie s'accompagnait d'ex-

citation sexuelle et de dromomanie. Ces crises se renouvellaient à intervalles réguliers.

Notons une particularité intéressante du traitement par l'hématoporphyrine.

Il est fréquent, après une série d'injections, de voir les malades dont la peau rougissait au soleil se mettre à brunir.

Une question importante reste à résoudre. Celle de l'influence du traitement sur l'apparition de nouvelles crises de dépression. Les premiers essais remontant à un an à peine, il est évidemment prématuré de faire des déductions dans ce sens.

Néanmoins, nous devons dire que le malade le plus anciennement traité, M. P... (Observation I), n'a pas fait de rechute au moment où nous écrivons, malgré une série d'absences comme celles qui avaient précédé la crise de l'an dernier.

Et si nous ne pensons pas que l'hématoporphyrine puisse supprimer par la suite les rechutes, il semble, toutefois, que les nouvelles atteintes chez les malades guéris soient moins graves que l'accès qui a été traité (VINCHON).

C'est ainsi qu'il a été possible au printemps 1933, de sauver la femme d'un médecin d'une rechute sévère. Elle avait présenté l'année avant un accès très grave d'une durée d'un an. Au printemps dernier, elle se sentait prise comme l'année précédente.

Après une série de piqûres, elle a pu vivre d'une vie

relativement normale et a fait un accès beaucoup moins brutal, compatible avec une vie sociale normale.

En terminant ce chapitre, nous voudrions insister sur deux notions importantes : l'inocuité de l'hématoporphyrine et son mode d'administration.

Il arrive parfois que les malades soient énervés, instables au début ou à la fin d'une série de piqûres, sans toutefois que cet énervement présente l'aspect d'excitation maniaque.

C'est le seul incident qu'on puisse remarquer. La toxicité du médicament est nulle.

Pour démontrer cette absence d'effets nocifs, HUNNERFELD s'est fait administrer dix injections intramusculaires d'hématoporphyrine.

« L'injection, dit-il, est presque indolore. Elle n'est suivie d'aucun phénomène secondaire, soit subjectif, soit local. Mes constatations se réduisent à une activation du métabolisme et à une action favorable sur la digestion, je m'abstiens de parler des modifications de mon état psychique, mon jugement ne pouvant être ni objectif, ni même impartial, je crois toutefois être en droit d'affirmer avoir ressenti une activation générale de mes fonctions intellectuelles, je n'ai relevé aucun symptôme désagréable dû à un malaise psychique ou — comme on pourrait s'y attendre en théorie — à une excitation exagérée péniblement ressentie ».

Ajoutons (toujours d'après HUNNERFELD) que des rats ont supporté sans inconvénient des doses extrême-

ment élevées de 300 milligrammes d'hématoporphyrine pendant plusieurs mois.

L'hématoporphyrine s'emploie de deux façons : per os ou en injections intra-musculaires.

Per os, on emploie des doses de 30 à 50 gouttes par jour d'une solution stabilisée à 0,5 %, gouttes qui sont prises un quart d'heure avant chaque repas.

Par voie intra-musculaire, on emploie une solution à 0,2 %.

Les injections se font tous les deux jours.

On fait la première de 1/2 cm³, les autres de 1 cm³.

Après un repos de huit jours, on peut faire une nouvelle série.

Depuis que le médicament est introduit en France, beaucoup de médecins l'emploient uniquement per os.

Nous estimons que c'est une erreur.

Ce sont les piqûres qui doivent être habituellement employées, soit seules dans les formes légères, soit accompagnées de l'ingestion de gouttes dans les formes plus graves.

CHAPITRE V

Avant d'exposer les hypothèses faites par les auteurs allemands pour expliquer le mécanisme de l'action de l'hématoporphyrine, il nous faut insister sur l'importance des troubles organo-végétatifs dans la mélancolie.

Le Professeur LAIGNEL-LAVASTINE disait dans une de ses leçons de sympathologie clinique : « L'étymologie de mélancolie (bile noire) montre que les Anciens pensaient qu'il y avait un substratum organique à la base de cet état. La mélancolie est essentiellement caractérisée par la douleur morale qui est l'expression d'une mauvaise cénesthésie. Il y a longtemps que certains auteurs avaient pensé qu'il y avait un facteur sympathique dans la mélancolie.

Aujourd'hui, la chose est évidente et on peut dire que les manifestations psychologiques ne sont qu'un des côtés du syndrome mélancolique ».

Le Professeur LAIGNEL-LAVASTINE énumère ensuite les critères anatomiques et physiologiques qui démontrent ce facteur sympathique.

Avec VIGOUROUX, il a trouvé à l'autopsie de plusieurs mélancoliques, des graves lésions des ganglions semi-lunaires et une dégénérescence pigmentaire des noyaux du pneumogastrique.

Assez souvent, on observe des lésions des glandes à sécrétion interne en particulier du corps thyroïde.

Le critère physiologique des manifestations sympathiques apparaît lorsque on recherche les différents réflexes.

Généralement, dans les moments qui précèdent l'apparition de l'accès, il y a exagération du réflexe oculo-cardiaque. Lorsque l'affection évolue depuis quelque temps, il y a, selon la loi de diffusion des réflexes, consécutivement à l'excitabilité de la partie vagale du sympathique, une hyperexcitabilité de l'ortho-sympathique.

Enfin, LAIGNEL-LAVASTINE, R. CORNELIUS et H. VINCENT ont étudié les variations de l'acidité ionique du sang et des urines au cours des manifestations de la psychose périodique.

Ils ont constaté que, pendant les crises de dépression, il y avait une augmentation du pH urinaire, qui diminue au fur et à mesure de l'évolution de l'accès.

A cette alcalinité ionique urinaire correspond tantôt une alcalose sanguine franche, tantôt une alcalose compensée, le pH se maintenant normal, malgré une forte réserve alcaline. (On peut penser que dans ce cas, l'élimination du CO^2 du sang est retardée).

Nous ne nous étendrons pas plus longuement sur ce dys-fonctionnement du système neuro-végétatif dans la mélancolie.

C'est sur ce dysfonctionnement que l'hématoporphyrine agit.

HUHNERFELD explique cette action par la parenté chi-

mique qui existe entre l'hématoporphyrine et la chlorophylle.

Dans une leçon faite à l'Université d'Upsal, L. BACKMAN a bien démontré l'action de la chlorophylle sur le système sympathique.

Il y exposait les résultats des expériences faites par RENTZ avec de la chlorophylle pure sur des fragments isolés d'intestin et d'utérus de lapin et sur un cœur isolé de grenouille. Ces expériences faisaient suite à celles de BURGI et de GORDONOFF.

Les alcaloïdes à action parasympathique (pilocarpine, arécoline) sont sans action sur un intestin inhibé par la chlorophylle.

Cependant, après addition préalable de chlorophylle, le chlorure de baryum conserve sa pleine efficacité motrice sur l'intestin.

Ceci peut s'expliquer de la façon suivante : la chlorophylle produit cet effet inhibiteur sur l'intestin, non pas en déterminant une parésie quelconque des fibres musculaires, mais en excitant l'innervation sympathique inhibitrice.

La chlorophylle renforce l'action de l'adrénaline. Là encore, l'excitabilité de l'innervation sympathico-inhibitrice est accrue.

Sur l'utérus et le cœur, les résultats sont les mêmes.

La chlorophylle a donc la propriété de sensibiliser le sympathique.

Das un travail plus récent, MASORSKY signale les résultats favorables qu'il a obtenus en traitant des états

dépressifs par le produit de décomposition de la chlorophylle ; la chlorophylline.

Or, nous avons vu que l'hématoporphyrine et la chlorophylle possèdent un même noyau fondamental (Le magnésium tenant chez les végétaux la place du fer chez les animaux).

Si donc, la chlorophylle a une action aussi favorable sur les états nerveux dépressifs on peut prévoir une action analogue de la part de l'hématoporphyrine, d'autant plus que celle-ci se rapproche davantage des substances endogènes.

Pour juger de l'activité de l'hématoporphyrine, nous n'avons pas eu recours aux méthodes biologiques complexes telles que le dosage du calcium ou du potassium sanguin.

Nous devons cependant dire un mot de l'importance que les auteurs allemands ont attaché à ces dosages.

Le calcium peut être considéré comme l'atome métallique le plus important du milieu intérieur.

ZONDEK dans son ouvrage « Die elektrolyte » a clairement indiqué le rôle primordial des ions métalliques et, en particulier calciques dans le comportement organique de l'individu.

Sur ce sujet, HUERNERFELD écrivait dans un article paru en 1932 : « C'est un fait connu que les variations de l'équilibre ionique du sang, en particulier sous forme d'hypercalcémie, jouent un rôle dans la genèse de la mélancolie. J'ai, d'autre part, démontré que l'administration d'hématoporphyrine produit en même temps qu'une amélioration clinique, une diminution

du taux du calcium sanguin. H. FIKENTSHER, H. FINK et E. EMMINGER rapportent de leur côté des expériences indiquant une relation effective entre les corps porphyriniques et le métabolisme calcaire. Cette relation peut, je crois, expliquer l'action favorable de l'hématoporphyrine sur les états dépressifs ».

La façon dont calcium et système neuro-végétatif réagissent l'un sur l'autre n'est pas encore complètement élucidée.

DANIÉLOPOLU soutient que la teneur constante en substances végétatives (ions calcium, ions potassium, etc.) du plasma sanguin, est le résultat d'un mécanisme circulaire amphotrope, grâce auquel les organes innervés par le système végétatif, produisent des substances amphotropes qui passent dans le sang, lesquelles à leur tour excitent les terminaisons sympathiques, et parasympathiques des organes producteurs de substances amphotropes. Par le même mécanisme circulaire amphotrope se produisent les modifications pathologiques.

Quoi qu'il en soit du mécanisme, nous pouvons considérer l'action de l'hématoporphyrine sur le calcium comme une des modalités de son action sur le système organo-végétatif.

Pour terminer, il nous faut signaler que sous l'influence de l'hématoporphyrine, le taux de l'hémoglobine augmente.

Ceci est important chez des malades qui ont très souvent de l'anémie.

Telles sont les principales hypothèses faites pour expliquer l'action de l'hématoporphyrine.

Ce ne sont évidemment que des hypothèses.

Le système sympathique, qui fut si longtemps la terre inconnue, dont parlait un jour le Professeur CLAUDE, n'a pas encore livré tous ses secrets.

En fait, l'action pharmacodynamique de l'hématoporphyrine nous reste encore mal connue.

Les meilleurs tests de l'activité thérapeutique, nous les trouvons dans l'étude des manifestations cliniques (VINCHON).

CONCLUSIONS

1° La mélancolie est une affection difficile à traiter.

Son évolution n'est guère modifiée par le traitement classique, traitement exclusivement symptomatique.

« Heureusement, les efforts en vue de trouver un traitement efficace, et si possible causal, se sont multipliés ces temps derniers ». (HUHNERFELD).

L'hématoporphyrine, étudiée par les auteurs allemands, a permis de faire un pas en avant dans cette voie.

2° L'hématoporphyrine est de l'hématine ayant perdu son fer.

Elle a une étroite parenté chimique avec la chlorophylle, le fer tenant chez les animaux la place occupée par le magnésium chez les végétaux (WILLSLATTER).

3° HUHNERFELD a traité depuis 1929 40 malades par ce médicament. Il n'a eu que cinq échecs.

VINCHON a employé l'hématoporphyrine pour la première fois en France dans le service du Professeur LAIGNEL-LAVASTINE.

Chez les six premiers malades, l'hématoporphyrine a agi sur l'inertie et l'inhibition motrice et psychique, éléments essentiels du syndrome mélancolique.

Les accidents dus à l'hyperexcitabilité du système vagal (sueurs, constipation, insomnies, céphalées) se sont atténués.

Nos malades (sauf la dernière), ont recommencé à avoir de la souplesse dans les sentiments et à redevenir actifs.

4° Le fait que dans la plupart des cas, l'amélioration a été nette dès la 5° ou 6° piqûre, élimine l'hypothèse d'une terminaison spontanée de l'accès. D'ailleurs, l'amélioration est progressive au lieu d'être subite comme dans ce dernier cas. ♦

5° Chez nos malades, les idées d'auto-accusation et de ruine ont été peu influencées par le traitement.

6° Les premiers essais de traitement remontant à un an, il est prématuré de faire des déductions quant à l'action du médicament sur l'apparition ultérieure des crises.

Cependant, si l'hématoporphyrine ne supprime pas les rechutes, il semble que celles-ci soient atténuées si on renouvelle les séries de piqûres en suivant les tendances à la dépression des malades (VINCHON).

7° Il arrive que les malades soient énervés, instables au début ou à la fin d'une série de piqûres. Par ailleurs,

le traitement est absolument inoffensif, le médicament étant d'une toxicité nulle.

8° L'hématoporphyrine s'emploie per os ou en injections intra-musculaires, les deux modes d'administration devant être combinés dans les formes graves.

Plusieurs médecins l'emploient uniquement per os. C'est là une erreur et les observations de mélancoliques ainsi traités sont sans valeur. Ce sont *les piqûres qui doivent être généralement employées, soit seules dans les formes légères, soit accompagnées de l'ingestion de gouttes dans les formes graves.*

Vu : LE DOYEN :

G. ROUSSY.

Vu : LE PRÉSIDENT DE THÈSE :

LAIGNEL-LAVASTINE.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS :

S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- VINCHON et BOURGEOIS. — Essais de traitement de la mélancolie par l'hématoporphyrine (*Communication à la Société de Thérapeutique*).
- LAIGNEL-LAVASTINE. — Sympathologie clinique.
- BARBÉ (André) et DELMAS. — La pratique psychiatrique.
- NEUBERGER. — Comment diagnostiquer les maladies mentales.
- ABELY. — Les terminaisons de la mélancolie (*Thèse de Paris*, 1923).
- BADONNEL (M.). — Contribution à l'étude des troubles organiques dans la mélancolie.
- BENON. — La mélancolie clinique et thérapeutique.
- Le traitement de la mélancolie (*Journal des Praticiens*, 12 janvier 1929).
 - La mélancolie vraie, ses formes (*Concours Médical*, 19 mai 1929).
 - Le traitement opothérapique de la mélancolie (*Journal des Praticiens*, 4 janvier 1930).
- P. CHAVIGNY. — L'ennui (*Concours Médical*, 20 avril 1930).
- CHAUVET. — Mélancolie et états mélancoliformes (*L'Hôpital*, 1927).
- CLAUDE. — Mélancolie, obsessions et syndrome d'influence (*Annales Médico-Psychologiques*, janvier 1923).
- DUBOIS (R.). — Quelques remarques sur le traitement des états de dépression mélancolique (*L'Ac-*

- tualité Médico-Chirurgicale*, octobre 1930).
- DUPOUY. — Diagnostic des états de dépression (*La Consultation*, décembre 1929).
- HUHNERFELD. — Hématoporphyrine dans le traitement de la mélancolie (*Medizinische Klinik*, n° 18, 29 avril 1932).
- STANESCO (J.). — Contribution à la thérapeutique de la mélancolie. Syndrome cénesthésique (*La Semaine des Hôpitaux*, février 1930).
- TOURAINE (H.). — A propos d'un cas de mélancolie (*Courrier Médical*, juillet 1932).
- LAIGNEL-LAVASTINE et VINCHON. — Les maladies de l'esprit et leurs médecins du xvi^e au xix^e siècle.
- SILHOL (Paulette). — Contribution à l'étude du traitement des états anxieux (*Thèse de Montpellier*, 1933).
- LEBEAU et COURTOIS. — Pharmacie chimique.
- LAIGNEL-LAVASTINE. — La vagotonie digestive (*Conférence faite le 13 mars 1931*).
- DANIÉLOPOLU. — Le système nerveux de la vie végétative.

